

Eficacia de la colchicina en pacientes no hospitalizados con COVID-19.

Table 2. Rates and Odds Ratios for Major Clinical Outcomes.

Clinical Outcome	Colchicine	Placebo	Odds Ratio (95% CI)	P Value
<u>ITT population</u>	N=2235	N=2253		
Primary composite endpoint - no. (%)	104 (4.7%)	131 (5.8%)	0.79 (0.61-1.03)	0.08
Components of primary endpoint:				
Death - no. (%)	5 (0.2%)	9 (0.4%)	0.56 (0.19-1.67)	
Hospitalization for COVID-19 no. (%)	101 (4.5%)	128 (5.7%)	0.79 (0.60-1.03)	
Secondary endpoint:				
Mechanical ventilation - no. (%)	11 (0.5%)	21 (0.9%)	0.53 (0.25-1.09)	
<u>Patients with PCR-proven COVID-19</u>	N=2075	N=2084		
Primary composite endpoint – no. (%)	96 (4.6%)	126 (6.0%)	0.75 (0.57-0.99)	0.04
Components of primary endpoint:				
Death – no. (%)	5 (0.2%)	9 (0.4%)	0.56 (0.19-1.66)	
Hospitalization for COVID-19 no. (%)	93 (4.5%)	123 (5.9%)	0.75 (0.57-0.99)	
Secondary endpoint:				
Mechanical ventilation – no. (%)	10 (0.5%)	20 (1.0%)	0.50 (0.23-1.07)	
ITT denotes Intention-to-Treat.				

Tardif JC, Bouabdallaoui N, L'Allier PL, Gaudet D, Shah B, Pillinger MH, Lopez-Sendon J, et al, for the COLCORONA Investigators. **Efficacy of Colchicine in Non-Hospitalized Patients with COVID-19**. medRxiv. doi: <https://doi.org/10.1101/2021.01.26.21250494>

Las complicaciones del COVID-19 parecen estar relacionadas con una tormenta inflamatoria. Eso ha motivado que se pruebe la eficacia de varios antiinflamatorios en el tratamiento de esta enfermedad. En el estudio comentamos se utilizó colchicina por vía oral, cuyos efectos beneficiosos son conocidos en la gota, la pericarditis vírica, y la enfermedad coronaria.

Eso justifica la realización de este ensayo realizado en seis países, financiado por el Gobierno de Quebec, la Fundación Bill y Melinda Gates, los Institutos Nacionales de Salud y la filántropa Sophie Desmarais,.

Diseño: Estudio aleatorizado, doble ciego, en el que participaron pacientes no hospitalizados con COVID-19 diagnosticados mediante pruebas de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o criterios clínicos. Los pacientes fueron asignados al azar para recibir colchicina (0,5 mg dos veces al día durante 3 días y una vez al día durante 27 días más), o placebo durante 30 días.

La variable principal de eficacia fue la combinación de muerte u hospitalización por COVID-19 en los 30 días posteriores a la aleatorización.

Las variables secundarias preespecificadas fueron: muerte, hospitalización por COVID 19, o la necesidad de ventilación mecánica en los 30 días posteriores a la aleatorización. También se recopilaron datos de neumonías y de otros eventos adversos.

Los pacientes eran elegibles si tenían al menos 40 años de edad, habían sido diagnosticados de COVID-19 dentro de las 24 horas previas a la inscripción, no estaban hospitalizados ni con criterios de hospitalización inmediata, y presentaban al menos uno de los siguientes criterios de alto riesgo: edad ≥ 70 años, obesidad, diabetes, hipertensión no controlada, enfermedad respiratoria, insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, fiebre de al menos 38,4 ° C en las últimas 48 horas, disnea, bicitopenia, pancitopenia o la combinación de recuentos altos de neutrófilos y bajos de linfocitos.

Se incluyeron algunos pacientes con alta sospecha de enfermedad pero sin realización de PCR (por la escasez de reactivos para las pruebas en esos momentos). Se excluyeron los que presentaban contraindicaciones para el uso de colchicina.

La medicación del estudio se entregó en la casa del paciente dentro de las 4 horas posteriores a la inscripción. Las evaluaciones clínicas se realizaron por teléfono a los 15 y 30 días después de la aleatorización.

Se estimó necesario un tamaño muestral de 6000 pacientes para detectar una reducción del riesgo relativo del 25% con colchicina con una potencia del 80% dada una tasa de eventos del criterio principal de valoración del 7% en el placebo. Se realizó además un análisis preespecificado que incluyó solo a los pacientes que tenían una PCR positiva y también se realizaron análisis preespecificados de varios subgrupos. El nivel de significación estadística se estableció en 0,05, salvo para la variable principal (**0.049**).

El 11 de diciembre de 2020, se decidió terminar el estudio (con un reclutamiento del 75% de los pacientes planificados). Esta decisión se justificó como debida a problemas logísticos y a la necesidad de brindar a los sistemas de salud los resultados de los estudios de manera rápida dado el estado de la pandemia de COVID-19.

Resultados

Un total de 4488 pacientes fueron aleatorizados y seguidos durante 30 días. Los pacientes se inscribieron una media de 5,3 días después del inicio de los síntomas de COVID-19. La edad media fue de 54,7 años, el 53,9% de los pacientes eran mujeres, el 19,9% tenía diabetes y el índice de masa corporal medio fue de 30,0 kg/m². La duración media del tratamiento con la medicación de prueba fue de 26,2 días. Trescientos catorce pacientes (17%) no tenían realizada PCR.

En el momento del cierre de la base de datos no se conocía el estado de la variable principal en 93 pacientes.

En el análisis por intención de tratar, la muerte u hospitalización por COVID-19 ocurrió en el 4,7% de los pacientes del grupo de colchicina y en el 5,8% de los del grupo de placebo (OR: 0,79; IC 95,1%: 0,61 a 1,03; P = 0,08). Entre los 4159 pacientes con COVID-19 confirmado por PCR, la muerte u hospitalización por COVID-19 se produjo en el 4,6% y el 6,0% de los pacientes en los grupos de colchicina y placebo, respectivamente (OR: 0,75; IC 95% : 0,57 a 0,99; P = 0,04) . En estos pacientes con COVID-19 confirmado por PCR, los OR fueron 0,75 (IC 95%: 0,57 a 0,99) para la hospitalización por COVID-19, 0,50 (IC 95%, 0,23 a 1,07) para la ventilación mecánica y 0,56 (IC 95%, 0,19 a 1,66) para muerte.

Entre los pacientes con diabetes, el criterio principal de valoración se produjo en el 6,1% de los del grupo de colchicina y el 9,6% en el grupo de placebo (OR: 0,61; IC 95%, 0,37 a 1,01; p=0,05).

Las tasas de episodios adversos graves fueron del 4,9% en el grupo de colchicina y del 6,3% en el grupo de placebo (P = 0,05), y se produjo neumonía en el 2,9% y el 4,1% de los pacientes de los dos grupos (P = 0,02). Se diagnosticó embolia pulmonar en el 0,5% de los pacientes del grupo de colchicina y en el 0,1% de los del grupo de placebo p=(0,01). Las tasas de acontecimientos adversos que se consideraron relacionados con la medicación del ensayo fueron 24,2% y 15,5%. Al menos un evento adverso gastrointestinal emergente del tratamiento ocurrió en el 23,9% de los pacientes del grupo de colchicina, en comparación con el 14,8% de los pacientes del grupo de placebo. Se informó diarrea en el 13,7% y el 7,3% de los pacientes en los dos grupos de ensayo (P <0,0001).

CONCLUSIONES

Entre los pacientes no hospitalizados con COVID-19 la colchicina produjo una tasa más baja de la combinación de muerte u hospitalización que el placebo: pero el IC incluye el 1 en la variable principal, en sus dos componentes por separado y en la necesidad de ventilación mecánica.

Al analizar solo los pacientes con PCR positiva se alcanza la significación en la variable principal y en la tasa de hospitalizaciones (aunque rozando el 1 en el IC) pero no en la de defunciones ni en la de disminución de necesidad de la ventilación mecánica.

El efecto en el criterio de valoración principal fue consistente en todos los subgrupos de pacientes según diversas características clínicas, aunque los beneficios de la colchicina parecieron ser más marcados en pacientes con diabetes y en los hombres.

En los casos PCR positivos el número de pacientes a tratar (NNT) para prevenir una muerte o ingreso por COVID-19 sería de 77 (IC95%: 39-5911) y se reduciría a 29 (IC95%: 14- 846) en pacientes con diabetes.

Los acontecimientos adversos más comunes observados fueron gastrointestinales y aparecieron sobre todo en el grupo de colchicina y la neumonía fue más frecuente en el grupo del placebo (4,1%).

El número de casos notificados de embolia pulmonar fue cinco veces superior en los pacientes del grupo de colchicina (0,5% vs 0,1%).

Limitaciones:

El estudio se detuvo antes de finalizar el reclutamiento previsto (cuando se reclutó al 75% de los pacientes planificados y se completó el seguimiento de 30 días).

La duración del seguimiento fue relativamente corta, aproximadamente 30 días.

No se evaluó la evolución de los síntomas persistentes de COVID-19 ni los efectos del tratamiento a largo plazo con colchicina.

En fin, *el estudio (aún no revisado por pares) nos deja dudas razonables sobre la utilidad y la seguridad de este fármaco en el contexto analizado. Habrá que esperar los resultados de otros estudios para poder recomendar el uso de este fármaco en pacientes con COVID 19 no hospitalizados.*